



優先権主張
(1973年5月21日米国出願第361,914号)

特 許 願

(208099)

昭和49年5月21日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称 フリガナ ^{チカン} 1,3,5-三置換-1,2,4-トリアゾール化合物 ^{カゴウブツ}

2. 発明者 フリガナ ^{アメリカ合衆国} アメリ合衆国、ペンシルヴァニア 19446.
住 所 (国所) モンゴメリー カウンティ、ランスデール、
フリガナ ^{ワゴン} ウィール レーン 1680
氏 名 ジョン、ジェー、ボールドウィン (外1名)

3. 特許出願人 フリガナ ^{アメリカ合衆国} ニュージャーシー、ローウエイ
住 所 イースト リンカーン アヴェニュー 126
フリガナ ^{メルク} エンド カムニー インコーポレーテッド
氏 名 代表者 ステファン、ジー、ゼレツナツク
(国籍) アメリカ合衆国

4. 代 理 人 郵便番号 100
東京都千代田区丸の内3の2の3・富士ビル510号室
弁理士 岡 部 正 夫 (外2名)
(6444) 電話 (212) 8896 (代表) ~ 8898

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書 1 通
(2) 願書副本 1 通
(3) 図 面 1 通



49-050900

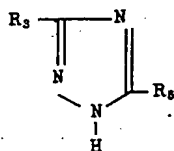
明 細 書

1. 発明の名称

1, 3, 5-三置換-1, 2, 4-トリアゾール化合物

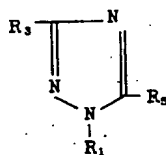
2. 特許請求の範囲

式



の化合物と R_1 を含有するアルキル化剤を反応せしめて、

式



又は



の化合物を製造する方法

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-25569

④ 公開日 昭50.(1975) 3. 18

② 特願昭 49-59269

② 出願日 昭49.(1974) 5.21

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号 6912 49

6910 44

7120 49

⑤ 日本分類

16 E391.3

16 E451.1

16 E431.1

16 E431

⑤ Int. Cl²

C07D249/08

C07D265/3011

A61K 31/41

A61K 31/40

A61K 31/535

(式中 R_1 はヒドロキシ、フェニル、クロロフェニル、 N 、 N -ジ-低級アルキルスルファモイルフェニル、ジ-低級アルキルアミノ、ピペリدين、モルホリン、ピリジル、カルボキシ及びシアノの中 / ないし 2 個を置換基として含む置換低級アルキルを示し；

R_3 はピリジルであり；

R_5 はピリジルである)。

3. 発明の詳細な説明

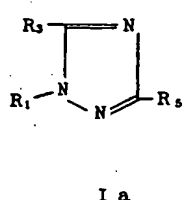
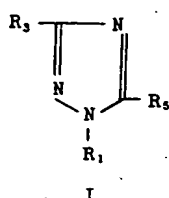
本発明は主として喘息、アレルギー症状を軽くし、痛風の治療及び抗過尿酸血剤として有効な / , 3, 5 の位置に置換基を有し得る / , 2, 4 トリアゾール化合物に関するものである。

本発明の三置換- / , 2, 4 トリアゾール化合物は動物研究によりヒスタミンその他の収レン剤による気管支収レンを制し、喘息又はアレルギーの治療において気管支膨張剤として有効であることが発見された。本発明の製品は気管支膨張剤として公知の気管支膨張

特開昭50-25569(2)

剤と比較して変時性効果が比較的低いということが発見されている。更に製品のあるものは有効なキサンチン酸化酵素抑正性を有するので痛風の治療並に抗過尿酸血剤として有効であり又抗高血圧性をあらわすものもある。

本発明の新規の化合物は次式 I 及び I a の構造を有する。



式中 R_1 はヒドロキシ、フェニル、ハロフェニル、(特にクロロフェニル)、ニトロフェニル、スルファモイルフェニル(特に N, N-di(C_{1-5} -アルキル)スルファモイルフェニル)、第三級アミノ(特にジ- C_{1-3} -アルキルアミノ、ピペリジノ、モルフォリノ、ピリジル(2, 3又は4)、カルボキシ、及び

得る。 R_3 と R_5 が同じでない場合は化合物の混合物が得られる。即ち、 R_1 置換基はトリアゾール環の中の相隣れる窒素の何れか1つに置換される。アルキル化はトリアゾールのナトリウム塩とアルキル化剤、例えば式 R_1 -ハライドをもつ置換アルキルハロゲン化物好ましくは塩化物、臭化物又は沃化物とを反応せしめることにより行なわれる。

次に説明のため実施例を示す。これは限定のためのものでない。

例 1

1-(2-シアノエチル)-3, 5-ビス(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

ピリジン5ml中の3, 5-ビス(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール1.1gにアクリロリトリル1gを加える。これにトリトシ B (N-ベンジルトリメチルアムモニウムハイドロオキサイド)の5滴を加え、還流下2.5時間加熱する。この溶液を濃縮し、固

シアノの一つまたはそれより多くを置換基として含む置換低級アルキル(C_{1-5})を示す。 R_3 及び R_5 は、同一又は異なつて、且つ各別に2, 3又は4-ピリジルを示す。又これらの化合物の製薬上許容し得る無毒の酸塩は同一の目的に対し有効でありその塩は分子の中にピリジン環と持っている。

本発明の好ましい化合物は式 I 及び I a で示される化合物で、式中 R_1 がフェニルアルキル又は置換フェニルアルキルでその置換基が好ましくは N, N'-ジアルキルスルファモイルであり、そのフェニルアルキルのアルキル部分が1の炭素原子を含むものであり、 R_3 及び R_5 が別々に4-ピリジルを示すものである。

製薬上許容し得る酸附加塩例えば塩酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、醋酸塩等は本発明の範囲に含まれる。

式 I 及び I a の化合物は希望の前以て形成された3, 5-ジ-ピリジル-トリアゾールと適当なアルキル化剤と反応せしめて製造し

状化したものをアセトニトリルにより再結晶化し、1-(2-シアノエチル)-3, 5-ビス(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの375mgを得る。融点160-161.5℃。

例 2

1-(2-シアノエチル)-3, 5-ビス(3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

例1の方法において3, 5-ビス(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールの代りに3, 5-ビス(3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールを用いることにより、1-(2-シアノエチル)-3, 5-ビス(3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾールを得る。融点145-147℃。

例 3

1-(2-カルボキシエチル)-3, 5-ビス(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

特開 昭50- 255 68 (3)

1 - (2 - シアノエチル) - 3, 5 - ビス
(4 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール
1/9 を濃塩酸 / 10 ml 中に溶解し、その溶液
を蒸気バス上にて4時間加熱する。反応混合
物を濃縮して固状となし、これを水に溶解し
アムモニア水にて中和する。分離した固状物
をアセトニトリル水にて再結晶化し、1 -
(2 - カルボキシエチル) - 3, 5 - ビス
(4 - ピリジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール
0.6 g を得た。融点 245 - 246.5 °C。

例 4

1 - ベンジル - 3, 5 - ビス - (4 - ピリ
ジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール

乾燥テトラヒドロフラン 200 ml 中の 3,
5 - ビス (4 - ピリジル) - 1, 2, 4 - ト
リアゾール (4.4 g, 0.02 モル) に鉱油中
の 57% 水素化ナトリウム (1 g, 0.024
モル) を加え、その混合物を還流下 45 分間
加熱する。生じた懸濁液を濃縮して固状とな
し、N, N - ジメチルフォルマミド 70 ml 及

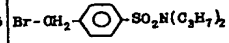
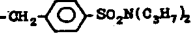
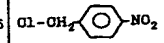

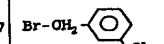
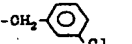
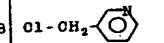
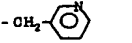
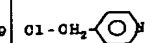
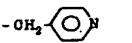
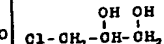
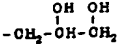
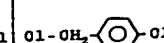
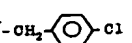






びベンジルククロライド 2.8 g (0.022 モル)
を加える。混合物を環境温度で 0.5 時間攪拌
し、引続き蒸気バス上にて 4 時間攪拌する。
溶液をゴム状に濃縮し、水を加えて、固状化
する。メチルシクロヘキササンにより再結晶化
し、1 - ベンジル - 3, 5 - ビス (4 - ピリ
ジル) - 1, 2, 4 - トリアゾール 1.4 g を
得る。融点 136 - 138 °C。

例 5 - 17

実質上例 4 と同一の方法により、例 4 に於
けるベンジルククロライドの代りに次表の第 2
欄に列挙された相当する量のアルキル化剤を
用いることにより第 3 欄の R₁ 置換を持つ 1 -
R₁ - 3, 5 - ビス (4 - ピリジル) - 1, 2,
4 - トリアゾール化合物を得る。

なお、希望されるならば、本発明は活性気
管支膨張剤として他の活性剤を加え得る製薬
上の担体若しくは賦形剤を共存せしめる本発
明化合物の少くとも 1 つによりなる製薬調合
物を供与する。これらの製品を経口投薬に適
した形 (例えばカプセル、錠、液状調合) 非
経口投薬に適した形 (例えば溶液又は懸濁液)
又は普通方法にてつくり得るエロゾルにて
供与することが出来る。例えばカプセルは普
通の方法により賦形剤としてラフトーズを用
い / 回分毎に活性化合物 / 0.25 mg を含
有せしめて製造する。1 回分の服用量は医者
により処方される通り投薬に対し 5 - 100
mg とすることが出来る。

本発明は特定の方法によりつくられ特定の
投薬形態に調合し、特定の新規 1, 3, 5 -
三置換 - 1, 2, 4 - トリアゾール化合物に
よつて説明したが、本発明はこの特定の例に
限定されるものと考えるべきでなく、他の製
造方法又は、その方法の変化のみならず一般

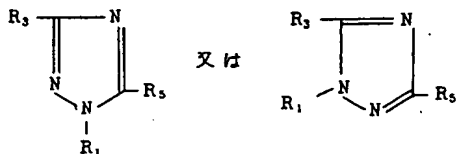
例	アルキル化剤	R ₁	融点 °C
5	Br-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	103 - 106
6	Cl-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	191 - 192
7	Br-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	131 - 132
8	Cl-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	160 - 161
9	Cl-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	193 - 194
10	Cl-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	178 - 180
11	Cl-CH ₂ - 	-CH ₂ - 	165 - 166.5
12	Br-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	123 - 126
13	Br-CH ₂ -CH ₂ -OH	-CH ₂ -CH ₂ -OH	209.5 - 210.5
14	Cl-CH ₂ -CH ₂ -N 	-CH ₂ -CH ₂ -N 	121 - 123
15	Cl-CH ₂ -CH ₂ -N(O ₂ H) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -N(O ₂ H) ₂	93 - 94.5
16	Cl-CH ₂ -CH ₂ -NH 	-CH ₂ -CH ₂ -NH 	75 - 76.5
17	Br-CH ₂ -CH ₂ - 	-CH ₂ -CH ₂ - 	116

特開 昭50— 25568 (4)

開示及び特許請求の範囲の範疇に入の他の新規化合物も含むものと瞭解さるべきである。

なお本発明の実施態様は次の通りである。

(1) 式



10 の化合物。

(式中 R₁はヒドロキシ、フェニルクロロフェニル、N、N-ジ-低級アルキルスルホモイルフェニル、ジ-低級アルキル-アミノ、ピペリジノ、モルフォリノ、ピリジル、カーボキシ、シアノの中の1〜2を持つ置換低級アルキルであり；R₃はピリジル；R₅はピリジルである。)

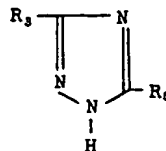
(2) R₃及びR₅が夫々4-ピリジルを示す第(1)項のトリアゾール。

20 (3) R₁がP-(N、N-ジ-n-プロピルス

ルファモイル)ベンジル、R₃及びR₅が夫々4-ピリジルを示す第(1)項のトリアゾール。

(4) R₁がベンジル、R₃及びR₅が夫々4-ピリジルを示す第(1)項のトリアゾール。

(5) 式



の化合物とR₁を含有するアルキル化剤との反応による第(1)項の化合物の製法。

(式中 R₁、R₃及びR₅は第(1)項に規定した通り)。

(6) 活性剤として製薬上許容し得る担体に併合された第(1)項化合物よりなる組成物。

(7) 活性剤として製薬上許容し得る担体中に併合された第(8)項化合物よりなる組成物。

(8) 活性剤として製薬上許容し得る担体中に併合された第(4)項化合物よりなる組成物。

(9) 数個の見地よりみて実質上上述の通りの

発明

(10) 患者に第(1)項の化合物の有効量を投薬することよりなる気管支膨張法。

(11) 気管支膨張剤に第(3)項の製品を用うる第(10)項の方法。

(12) 気管支膨張剤に第(4)項の製品を用うる第(10)項の方法。

(3)委任状及翻訳文 各1通

(4)優先権主張証明書及翻訳文 各1通

6.前記以外の発明者及代理人

(1)発明者の住所・氏名

アメリカ合衆国、ペンシルヴァニア 19312、
チエスター カウンティ、パーウイン、ペアー
ロード 786

フレデリック シー、ノヴェロ

(2)代理人の住所・氏名

(〒100)

東京都千代田区丸の内3-2-3富士ビル510号室
電話(212)8896〜8898

(6655)弁理士 安 井 幸

(6459)弁理士 栗 林

出願人 メルク エンド カムパニー
インコーポレーテッド

代理人 岡 部 正 夫
安 井 幸
栗 林